



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 464 573 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
08.04.1998 Patentblatt 1998/15

(51) Int. Cl.⁶: **A61L 15/16**

(21) Anmeldenummer: **91110409.9**

(22) Anmeldetag: **24.06.1991**

(54) Pflaster mit hohem Gehalt an weichmachenden Inhaltsstoffen

Plaster high in softening substances

Pansement à haute teneur en substances adoucissantes

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

• Minderop geb. Heidemann, Raphaela, Dr.
W-8000 München 2 (DE)

(30) Priorität: **25.06.1990 DE 4020144**

• Teubner, Andreas, Dr.
W-8068 Pfaffenhofen (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.01.1992 Patentblatt 1992/02

(74) Vertreter:
Flaccus, Rolf-Dieter, Dr.
Patentanwalt
Sperlingsweg 32
50389 Wesseling (DE)

(73) Patentinhaber:
**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH &
CO.KG
56513 Neuwied (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 305 758 EP-A- 0 379 933
DE-A- 3 843 238 DE-A- 3 843 239

(72) Erfinder:
• Müller, Walter, Dr. Dipl.-Chem.
W-5450 Neuwied 1 (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, entsprechend den gattungsbildenden Merkmalen von Anspruch 1:

5 Dermale bzw. transdermale therapeutische Systeme haben sich mittlerweile ihren festen Platz unter den Arzneiformen gesichert. Sie bestehen im einfachsten Fall aus einer Rückschicht, einer selbstklebenden wirkstoffhaltigen Matrixschicht und einer wieder entfernbaren Schützschicht. Bei diesen sogenannten Matrixsystemen besteht die Matrixschicht neben dem bzw. den Wirkstoffen und Hilfsstoffen bevorzugt aus einem selbstklebenden Polymer bzw. einer selbstklebenden Polymermischung. Ein solches System ist z.B. in der US-PS 3,734,097 beschrieben.

10 Besonderes Gewicht bei diesen Systemen hat die Klebrigkeit der Matrix, da nur bei einem sicheren und reproduzierbaren Kontakt des Systems mit der Haut der Wirkstoff in der gewünschten Weise über Diffusionsprozesse auf bzw. in die Haut übertreten, diese gegebenenfalls passieren und dann systemisch wirksam werden kann.

15 Wird als klebende Matrixkomponente ein Polyacrylat- oder Polysiloxanharz verwendet, wird die Klebrigkeit unter anderem durch das mittlere Molekulargewicht und die Molekulargewichtsverteilung des Harzes bestimmt. Bei Klebern, die als Grundpolymer ein nichtklebendes, gummiartiges Polyisobutylen oder Styrol-Butadien-Blockpolymér enthalten, müssen zusätzliche klebrigmachende Harze zugemischt werden. Dies sind oftmals chemisch modifizierte Naturharze.

20 In einer ganzen Reihe von Fällen müssen zur Erzielung von gerügend hohen Wirkstoffflüssen aus dem System an und durch die Haut sehr hohe Konzentrationen an Wirkstoff eingesetzt werden. Insbesondere wenn diese Wirkstoffe bei Raumtemperatur flüssig sind, haben sie einen negativen Einfluß auf die Eigenschaften der Matrix. Die Kohäsion läßt nach, und die Konsistenz der Matrix erinnert an Honig oder "Fliegenteim".

Ähnliche Probleme ergeben sich mit Wirkstoffen, die entweder aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenchaften nur sehr schwer in gerügender Menge und Geschwindigkeit die Barriere der menschlichen Haut durchdringen können oder deren therapeutische Dosis relativ hoch ist.

25 In diesen Fällen ist man auf die Verwendung von sogenannten Penetrationsbeschleunigern angewiesen. Diese Substanzen reduzieren die Barrierefunktion der Haut und erhöhen so den maximal erreichbaren Wirkstofffluß. Die meisten dieser Penetrationsbeschleuniger sind bei Raumtemperatur Flüssigkeiten und müssen oft in relativ hohen Mengen an die Haut abgegeben werden. Die Problematik, die sich dadurch zwangsläufig ergibt, ist die gleiche wie bei den Wirkstoffen. In hohen Konzentrationen haben sie einen nicht mehr tolerierbaren negativen Einfluß auf die Kohäsion der Matrix.

30 Gehört der Wirkstoff beispielsweise zu der Gruppe der Antirheumatika, müssen die Pflaster aufgrund der relativ hohen benötigten Wirkstoffdosis recht groß ausfallen. Für die meisten Wirkstoffe kann dabei eine Pflastergröße von 100 cm² nicht unterschritten werden. Bei diesen großen Pflastern kann wegen des Tragekomforts keine unelastische Folie als Rückschicht verwendet werden. Hier empfehlen sich textile Flächengebilde. Da solche Pflaster bevorzugt mehrtägig getragen werden, ist es vorteilhaft, wenn sie wasserabweisend aber wasserdampfdurchlässig ausgerüstet

35 sind. Durch die wasserabweisende Wirkung wird verhindert, daß sie sich beim Duschen mit Wasser vollsaugen, und durch die Wasserdampfdurchlässigkeit wird der Okklusionseffekt etwas abgemildert. Bei dieser Art von Pflastern ist es auch von Vorteil, wenn eine lokal durchblutungsfördernde bzw. eine Wärmegefühl hervorrufende Komponente zusätzlich enthalten ist. Eine ganze Reihe dieser Substanzen z.B. Nicotinsäureester und Salicylsäuremethylester sind bei Raumtemperatur Flüssigkeiten und verstärken dadurch das Konsistenzproblem. Besonders gravierend sind die

40 Konsistenzprobleme bei sogenannten Beutelsystemen, die den Wirkstoff in Form einer flüssigen oder halbflüssigen Zubereitung enthalten. Diese Systeme haben, wie der Name schon sagt, die Form eines Beutels, der das Wirkstoffreservoir darstellt und aus einer undurchlässigen Rückschicht und einer Membran gebildet wird. In den meisten Fällen steuert die Membran die Abgabe von Wirk- und/oder Hilfsstoffen aus dem System. Zur Verankerung auf der Haut ist die Membran dieser Systeme mit einer dünnen Kleberschicht versehen. Diese Kleberschicht sättigt sich bis zur Einstellung eines Gleichgewichts mit allen zur Diffusion befähigten Inhaltstoffen und damit auch den flüssigen Bestandteilen des Wirkstoffreservoirs mit entsprechenden Folgen für die Konsistenz des Klebers.

45 Da die meisten Penetrationsbeschleuniger im Vergleich zu den Wirkstoffen aus relativ kleinen Molekülen bestehen und deshalb eine im Vergleich zu den Wirkstoffen hohe Diffusionsgeschwindigkeit in der Matrix haben, wäre es bei Matrixsystemen eine Möglichkeit, die Matrix dicker zu machen, um ihre Aufnahmekapazität für Penetrationsbeschleuniger bei gleicher Konzentration zu steigern. Diese Lösung hat jedoch den Nachteil, daß dann auch größere Mengen an oftmals sehr teuerem Wirkstoff benötigt werden, da man mit der Konzentration des Wirkstoffs selbst nicht heruntergehen kann, ohne den Wirkstoffflux zu erniedrigen.

50 Eine andere Möglichkeit ist in der US-PS 4,746,515 der Firma Alza beschrieben. Hier besteht die Matrix aus zwei Schichten, wobei die der Haut entferntere Schicht nur Penetrationsbeschleuniger enthält. Eine solche Lösung ist allerdings nur dann möglich, wenn der Wirkstoff in der der Haut näheren Schicht oberhalb der Sättigungslöslichkeit und damit teilweise kristallin vorliegt, da ansonsten ein Konzentrationsausgleich zwischen den beiden Matrixschichten stattfinden würde.

Ist die weichmachende Komponente der Wirkstoff, so verbietet sich diese Lösung von selbst, und man muß versu-

chen, durch eine geeignete Formulierung eine gut Konsistenz der Matrix zu erreichen. Bei Klebern auf der Basis von z.B. Polyisobutylen oder Styrol-Butadien-Blockpolymeren kann man den weichmachenden Wirkungen durch eine andere Abmischung des Grundpolymers mit den klebrigmachenden Zusätzen etwas gegensteuern.

Bei den Polyacrylaten bzw. Polysiloxanen kann die Konsistenz der Matrix prinzipiell durch eine andere Molekulargewichtsverteilung im Kleber verbessert werden. Dies bedeutet jedoch, eine Neusynthese eines Klebers und, daß nicht auf bewährte, sich auf dem Markt befindlich, toxikologisch gut untersuchte Kleberformulierungen zurückgegriffen werden kann. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Kleber nachträglich chemisch zu modifizieren, beispielsweise durch eine zusätzliche chemische Vernetzung der Polymermoleküle. Im Grunde wird dadurch allerdings ebenfalls nur die Molekulargewichtsverteilung beeinflußt.

Dieser Weg wird in der internationalen Patentanmeldung WO 86/00814 der Firma Key Pharmaceuticals, Inc. beschrieben. Es wird betont, daß eine solche nachträgliche Vernetzung einem Polyacrylatkleber alleine zwar die Klebrigkeit nimmt, dieser jedoch in Verbindung mit dem in hohen Konzentrationen eingearbeiteten, weichmachenden Wirkstoff - in diesem speziellen Fall Nitroglycerin - gerade eben ausreichend ist bei guter durch die Quervernetzung bewirkter Kohäsion. Diese Lösung des Problems hat allerdings den Nachteil, daß reaktive Substanzen dem Kleber zugemischt werden müssen, deren physiologische Unbedenklichkeit gesichert sein muß.

Zwar sind auch vielen für medizinische Anwendungen geeigneten Polyacrylatklebern physiologisch unbedenkliche Metallchelate (z.B. Titanacetylacetonat, Aluminiumacetylacetonat) zugesetzt, die für eine gewisse Nachvernetzung des Klebers nach Entfernung des Lösemittels sorgen. Diese nachträgliche Vernetzung wird deshalb angewendet, da man dadurch zu Kleberlösungen kommt, die eine geringe Viskosität bei hohem Feststoffanteil besitzen.

Der Grad der so möglichen Nachvernetzung ist aber auf einen Kleber ohne zusätzliche Weichmacher zugeschnitten und kann auch durch eine Erhöhung des Gehalts an solchen Metallchelaten nicht beliebig gesteigert werden. Die Wirkung von Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen kann also nur sehr begrenzt kompensiert werden.

Die EP 0 379 933 (D1) beschreibt ein superficielles therapeutisches System zur lokalen Applikation eines Wirkstoffes, nämlich 5-Fluoruracil. Um bei der Applikation des Wirkstoffes ein bestimmtes Hautareal über längere Zeit zu halten, ohne daß das System seine Haftung zur Haut verliert, wird ein System, bestehend aus einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer ablösbarer Schutzschicht vorgeschlagen, wobei die wirkstoffhaltige Matrix folgenden Komponenten enthält:

- a) antineoplastischen Wirkstoff
- b) ein selbstklebendes Polyacrylat
- c) einen Wasserabsorber
- d) ein nicht klebendes hydrophiles Polyacrylat
- e) einen Weichmacher und/oder Penetrationsbeschleuniger.

Die in D 1 aufgeführten Beispiele enthalten als nicht klebendes, hydrophiles Polyacrylat Eudragid RL 100. Das bekannte superficielle therapeutische System nach D1 löst die Aufgabe, aus einem Wundbereich heraus austretende größere Mengen an Körper- bzw. Wundflüssigkeit aufzusaugen, ohne dabei die Kohäsion der Matrix einzubüßen und diese über längere Zeit unter Okklusionsbedingungen zu halten, ohne daß das System seine Haftung zur Haut verliert.

Als Lösung wird beansprucht, daß man den polymeren Wirkstoffträger möglichst klar macht und einen zusätzlichen sogenannten Wasserabsorber zusetzt.

Die in D 2, EP 0 288 734 zu lösende Aufgabe besteht darin, ein verbessertes therapeutisches transdermales System zu schaffen, daß komplizierte Änderungen der Wirkstoffabgabe verwirklichen kann. Diese Aufgabe wird durch ein Pflaster gelöst, welche mindestens einen Teil des Wirkstoffreservoirs unter Verbleiben eines oder mehrerer anderer Teile des Wirkstoffreservoirs auf der Haut ablösbar ist, wobei der auf der Haut verbleibende Teil des Wirkstoffreservoirs eine bessere Haftung an der Haut als an der Rückschicht aufweist.

Die DE-A-38 43 239 D3 betrifft ein transdermales therapeutisches System, welches Physostigmin als wirksamen Bestandteil enthält. Damit werden bei Physostigmin auftretende Instabilitäten vermieden und die damit zusammenhängenden Probleme gelöst.

Die EP-A-0 315 219 löst bei einem wirkstoffhaltigen Reservoir die Aufgabe, eine bessere Penetration des Wirkstoffs durch die Hautbarriere zu ermöglichen.

Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt der Erfundung die Aufgabe zugrunde, ein transdermales therapeutisches System anzugeben, welches die bei hohen Konzentrationen an weichmachenden, Wirk- und/oder Hilfsstoffen auftretenden Konsistenzprobleme beseitigt, ohne daß hierfür ein spezieller Polyacrylatkleber neu synthetisiert, oder ein für sich alleine optimal klebendes Polyacrylat nachträglich chemisch-modifiziert werden muß. Es soll demnach der Anwendungsbereich von auf dem Markt befindlichen und möglichst schon in anderen medizinischen Produkten enthaltenen Polyacrylatklebern erweitert werden.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird mit der Erfundung bei einer Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabrei-

chung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut entsprechend in gattungsbildenden Merkmalen von Anspruch 1 vorgeschlagen, daß die selbstklebende Schicht bzw. Schichten zusätzlich ein klebrigmachendes Harz bevorzugt Phthalsäureester von Hydroabietylalkohol, Glycerinester von hydriertem Colophonium oder niedrigmolekulare Polyacrylate enthält, und daß zumindest einer bzw. der in der selbstklebenden Schicht enthaltenen Hilfsstoff (e) ein Penetrationsbeschleuniger ist.

Die für den Fachmann aus dem Kennzeichnungsteil des Hauptanspruches entnehmbare technische Lehre im Sinne der Schaffung eines transdermalen therapeutischen Präzisionsinstrumentes führt mit der beanspruchten besonderen Zusammensetzung der Vorrichtung zur Lösung des der Erfindung zugrunde liegenden Problems. Dabei hat das filmbildende Polymer aufgrund seines hohen Molekulargewichtes einen positiven Einfluß auf die Kohäsion der Matrix und macht sie außerordentlich aufnahmefähig für weichmachende Inhaltsstoffe. Weichmachende Wirkstoffe und/oder Penetrationsbeschleuniger können bis zu 50 Gew.% bei ausreichender Menge an filmbildendem Polymer eingearbeitet werden. Als gut geeignet erwiesen sich filmbildende Polymere auf der Basis von Polyacryl- bzw. Polymethacrylsäureestern. Besonders gut geeignet sind Copolymerisate von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 200.000. Solche Polymethacrylate werden z.B. eingesetzt für sogenannte Sprühpflaster, d.h. sie werden in einem physiologisch unbedenklichen Lösemittel gelöst, aus einer Sprühflasche mittels eines Treibgases direkt auf die Haut und offene Wunden gesprüht und bilden nach dem Verdunst des Lösemittels einen auf der Haut haftenden Film.

Ein weiterer Vorteil von filmbildenden Polymeren auf dieser Basis ist ihre geringe Wechselwirkung mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen, so daß sie keine negativen Auswirkungen auf die Abgabegeschwindigkeit dieser Substanzen haben.

Wenn die Klebkraft der Matrix durch den hohen Gehalt an filmbildendem Polymer zu stark reduziert ist, kann durch den Zusatz von ca. 5 bis 15% stark klebrigmachenden Harzen wirksam Abhilfe geschaffen werden. Als zusätzliche klebrigmachende Zusätze sind alle mit Polyacrylaten verträgliche Harze zu verwenden. Als besonders geeignet erwiesen sich Phthalsäureester von Hydroabietylalkohol, Glycerinester von hydriertem Kollophonium und niedrigmolekulare Polyacrylate.

Zu den weichmachenden Hilfsstoffen zählen beispielsweise die Penetrationsbeschleuniger und Solubilisatoren. Die Auswahl dieser Stoffe wird weitgehend durch die Natur der Wirkstoffe bestimmt, wobei sich als Penetrationsbeschleuniger beispielsweise Fettalkohole, Fettsäureester, Propylenglykol, Ölsäure, Glycerinderivate, Diocetylhexan, N-Methylpyrrolidon oder Caprolactamderivate bewährt haben. Als Solubilisatoren können beispielsweise Propylenglykol, Glycerin, Polyethylenglykol, Ethanol, Ethylacetat oder Acetessigester eingesetzt werden. Die Gruppe der nicht weichmachenden Hilfsstoffe wird in erster Linie durch Pigmente, wie z.B. Titanoxid und Zinkoxid, Wirkstoffcarrier, wie z.B. Lactose und Kieselgel, Antioxidantien, Trennmittel, wie z.B. Talkum, Puffersubstanzen, wie z.B. anorganische Salze, Glycerin und Leucin, und Wasserabsorber gebildet.

In der Regel wird ein einschichtiger Aufbau des Reservoirs die gestellten Anforderungen erfüllen, doch können spezielle Aufgabenstellungen, wie beispielsweise Einstellungen eines Konzentrationsgradienten von Wirk- und/oder Hilfsstoff, eine mehrschichtige Ausgestaltung des Reservoirs notwendig machen. Eine bevorzugte Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung bei flüssiger oder halbfester Konsistenz des Reservoirs stellt das weiter oben beschriebene sogenannte Beutelsystem dar.

Für alle anderen Bestandteile der Vorrichtung, die in ihrer einfachsten Ausführung nur noch aus einer Rückschicht und einer wieder ablösbar Schutzschicht besteht, können prinzipiell alle Materialien benutzt werden, die für diesen Zweck bei gewöhnlichen Pflastern, topischen und transdermalen Systemen für den gleichen Verwendungszweck eingesetzt werden.

In dem Falle, wo die Freisetzung der Wirk- und/oder Hilfsstoffe durch eine Membran gesteuert werden muß, ist diese integrierender Bestandteil der Reservoirschicht.

Beispielhaft seien als Materialien für die Rückschicht genannt: flexible oder nicht flexible Folien aus Polyethylen, Polypropylen, Polyethylenterephthalat, Polyvinylchlorid, Polyurethan, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere oder Polyamid. Oftmals erreicht man die gewünschten Eigenschaften erst durch den Einsatz von Laminaten aus den oben aufgelisteten Materialien.

Als weitere Materialien können auch Metallfolien wie z.B. Aluminiumfolie oder Papier, allein oder mit einem polymeren Material beschichtet, angewandt werden. Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs dieses aufgrund ihrer physikalischen Daten nicht über die Gasphase verlassen können.

Für die wieder entfernbare Schutzfolie können im Prinzip bis auf die textilen Flächengebilde die gleichen Materialien verwendet werden, jedoch müssen sie zusätzlich abhäsig ausgerüstet sein. Diese abhäsig Ausrüstung kann durch eine spezielle Silikonisierung erreicht werden.

Die mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung verabreichbaren Wirkstoffe sind beispielsweise Koronarmittel wie Mol-sidomin, Nitroglycerin, Isosorbitmononitrat und Isosorbitdinitrat, α -Rezeptorenblocker wie Prazosin und Terazosin, β -Blocker wie Betaxolol, Pindolol, Timolol, Carteolol und Carazolol, Calciumantagonisten wie Nifedipin und Verapamil, Antiphlogistika und nichtsteroidale Antirheumatika wie Etofenamat; Indometacin, Piroxicam, Acemetacin, Diclofenac,

Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Carprofen sowie Salicylsäurederivate wie z.B. Ethylenglykolmonosalicylat, Salicylsäuremethylester, Salicylsäureamid oder Phenylsalicylat, Analgetika wie Morphin, Dihydrocodein, Hydromorphon, Oxycodon oder Levomethadon und Hormone wie Estradiol, Levonorgestrel, Norethisteronacetat, Testosteron und 19-Nortestosteron. Weiterhin können erfahrungsgemäß auch therapeutisch sinnvolle Kombinationen von Wirkstoffen eingesetzt werden.

So ist beispielsweise zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eine lokale Durchblutungsverbesserung oder Erzeugung eines Wärmegefühls an der zu behandelnden Körperstelle wünschenswert. Dazu kann man den erfahrungsgemäß Pflastern-durchblutungsfördernde Stoffe, die ein lokales Wärmegefühl hervorrufen (Rubefacienten, wie Pelargonsäurevanillylamid, Capsaicin, Nicotinsäurederivate, wie Nicotinsäurebenzylester, Nicotinsäuremethylester, Pyridyl-3-carbinol und seine Salze) zusetzen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

BEISPIELE:

15 1. Pflaster mit Nitroglycerin als Wirkstoff

193 g Polyacrylatkleberlösung
(Durotak 2280-2287, Fa. National Starch, 45% in Ethylacetat)

20 31,9 g filmbildendes Polyacrylat, Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester
z.B. Plastoid B, Fa. Röhm-Pharma

450 g Nitroglycerinlösung (5% in Chloroform)

25 21 g Aluminiumacetyletonatlösung (4% in Ethylacetat)

werden zusammengegeben und homogenisiert. Die flüssige Masse wird 350 µm dick auf 2 verschieden stark silikonisierte Folien gestrichen und 15 Minuten bei 50°C getrocknet. Danach werden die trockenen Filme einmal aufeinanderkaschiert, die stärker silikonisierte Folie entfernt, und das Laminat, z.B. mit einer Polyesterfolie abgedeckt. Die Matrix des so hergestellten transdermalen Systems besitzt ein Flächengewicht von 160 g/m² und einen Gehalt an flüssigem Nitroglycerin von 15 Gew.-%. Unter in-vitro Bedingungen werden pro cm² und 24 h 1,3 mg Nitroglycerin freigesetzt. Diese Freisetzungsraten ist ausreichend hoch für therapeutische Zwecke.

2. Pflaster mit Etofenamat als Wirkstoff

35 Etofenamat ist bei Raumtemperatur eine ölige Flüssigkeit

125 g Polyacrylatkleberlösung
(Durotak 2280-2287, Fa. National Starch, 45% in Ethylacetat)

40 125 g filmbildenden Polyacrylat, Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester (50 % w/w in Ethylacetat)
Plastoid B, Fa. Röhm-Pharma

45 90 g Etofenamat

3 g Aluminiumacetyletonatlösung (4% in Ethylacetat)

werden zusammengegeben und homogenisiert. Die flüssige Masse wird 200 µm dick auf silikonisierte Folien gestrichen und 20 Minuten bei 50°C getrocknet. Danach wird der trockene Film mit einer Polyesterfolie oder einem textilen Trägergewebe abgedeckt. Die Matrix des so hergestellten transdermalen Systems hat ein Flächengewicht von 90 g/m² und besitzt einen Gehalt an flüssigem Etofenamat von 44 Gew.-%. Unter in-vitro Bedingungen werden pro cm² und 24 h 0,2 mg Etofenamat freigesetzt. Dies ist eine für therapeutische Zwecke ausreichend schnelle Wirkstoffabgabe.

55 3. Pflaster mit Ethylenglykolmonosalicylat

128 g Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester (50% w/w in Ethylacetat)

		z.B. Plastoid B, Fa. Röhm Pharma
282 g	Polyacrylatkleber (50% w/w in Ethylacetat)	
	z.B. Durotak 126-1050, Fa. National Starch	
5	59 g	Glycerinester von hydriertem Kollophonium (50% in Ethylacetat)
		z.B. Staybelite Ester 5E, Fa. Hercules
10	18 g	Diocetylhexan, z.B. Cetiol S, Fa. Henkel
15	45 g	Ethylenglykolmonosalicylat
	7,5 g	Pelargonsäurevanillylamid
20	20,2 g	Aluminiumacetylacetonat (4,2% w/w in Ethylacetat)

werden zusammengegeben und homogenisiert. Danach wird auf zwei verschieden stark silikonisierte Folien ein Film gestrichen, der nach 25-minütigem Trocknen bei 50° ein Flächengewicht von 150 g/m² ergibt. Die beiden klebenden Filme werden aufeinanderlaminiert, die stärker silikonisierte Folie entfernt und gegen einen textilen Träger ausgetauscht. Durch Stanzen bzw. Schneiden erhält man die fertigen Pflaster.

4. Pflaster mit Ethylenglykolmonosalicylat und Nicotinsäurebenzylester als Wärmekomponente

25	118 g	Filmbildner auf der Basis von Poly(ethylacrylat), methylmethacrylat, trimethylammonioethylmethacrylatchlorid)
		z.B. Eudragit RL, Fa. Röhm Pharma
30	290 g	Polyacrylatkleber (50% w/w in Ethylacetat)
		z.B. Durotak 280-2287, Fa. National Starch
35	30 g	Ethylenglykolmonosalicylat
	3 g	Nicotinsäurebenzylester
40	10 g	Titanacetylacetonat (10% w/w in 2-Propanol)

werden zusammengegeben und homogenisiert. Danach wird auf zwei verschieden stark silikonisierte Folien ein Film gestrichen, der nach 25 minütigem Trocknen bei 50° ein Flächengewicht von 150 g/m² ergibt. Die beiden klebenden Filme werden aufeinander laminiert, die stärker silikonisierte Folie entfernt und gegen einen textilen Träger ausgetauscht. Durch Stanzen bzw. Schneiden erhält man die fertigen Pflaster.

5. Pflasterformulierungen mit einem hohen Gehalt an flüssigen Penetrationsbeschleunigern bzw. weichmachenden Zusätzen

45	100 g	Folgende allgemeine Formulierung kann verwendet werden, wenn Pflasterformulierungen gefordert werden, bei denen hohe Konzentrationen an weichmachenden Wirkstoffen und/oder weichmachenden Penetrationsbeschleunigern benötigt werden.
50		Polyacrylatkleberlösung (Durotak 2280-2287, Fa. National Starch, 50% in Ethylacetat)
	X g	Lösung eines filmbildenden Polyacrylates (Plastoid B, Fa. Röhm-Pharma, 50% in Ethylacetat)
55	10 g	Aluminiumacetylacetonatlösung (4% in Ethylacetat)
	Y g	weichmachender Penetrationsbeschleuniger, bzw. Hilfsstoff

werden zusammengegeben und homogenisiert. Die flüssige Masse wird auf silikonisierte Folien 250 μ dick ausgestrichen, 20 Minuten bei 50°C getrocknet und danach mit einer geeigneten Folie abgedeckt.

5.a - 5.e stellen Beispiele dar, die nach der unter 5. angegebenen Vorschrift hergestellt wurden. Die Wirkstoffe sind nicht angegeben, können aber in entsprechenden Mengen zu allen Formulierungen zugegeben werden.

5

10

15

	Penetrationsbeschleuniger Weichmacher	Gehalt in der Matrix nach Entfernung der Lösemittel
5a.	n-Dodecanol X = 29,7; Y = 16	20%
5b.	Ölsäure X = 32; Y = 16	20%
5c.	Propylenglycol X = 32; Y = 16	20%
5d.	Propylenglycol X = 16; Y = 32	33%
5e.	N-Methylpyrrolidon X = 16; Y = 32	33%

Patentansprüche

20 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, bestehend aus einer Rückschicht, mindestens einer selbstklebenden Schicht und einer wieder entfernbaren Schutzschicht, wobei die selbstklebende Schicht folgende Bestandteile enthält:
 - a) 100 Gewichtsteile eines Polyacrylatklebers,
 - b) 0 bis 250 Gewichtsteile nicht weichmachenden Wirk- und/oder Hilfsstoff,
 - c) 10 bis 250 Gewichtsteile weichmachenden Wirk- und/oder Hilfsstoff, und wobei dem Polyacrylatkleber 5 bis 150
- 25 30 Gewichtsteile eines mit Polyacrylaten verträglichen filmbildenden Polymeren auf der Basis von Polyacryl- bzw. Polymethacrylsäureestern und bevorzugt von Copolymerisaten von Methacryl-Säuremethylester und Methacrylsäurebutylester zugefügt sind, das für sich alleine nichtklebend ist, aber über sehr gut filmbildende Eigenschaften verfügt, und mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 200.000 einen positiven Einfluß auf die Kohäsion der Matrix hat, diese außerordentlich aufnahmefähig für weichmachende Inhaltsstoffe macht und geringe Wechselwirkung mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen hat, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht bzw. Schichten zusätzlich ein klebrigmachendes Harz, bevorzugt Phthalsäureester von Hydroabetylalkohol; Glycerinester von hydriertem Kolophonium oder niedrigmolekulare Polyacrylate enthält, und daß zumindest einer bzw. der in der selbstklebenden Schicht enthaltenen Hilfsstoff (e) ein Penetrationsbeschleuniger ist.
- 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10

10. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Piroxicam ist.

11. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht einen lokal die Durchblutung fördernden und/oder ein Wärmegefühl hervorruenden Hilfs- oder Wirkstoff enthält.

5 12. Vorrichtung gemäß Anspruch 1:1, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Hilfs- bzw. Wirkstoff Pellargonsäurevanillyl-amid ist.

10 13. Vorrichtung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Hilfs- bzw. Wirkstoff Nicotinsäurebenzylester ist.

14. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht aus einem textilen Flächengebilde besteht.

15 15. Vorrichtung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Flächengebilde wasserabweisend ausgerüstet ist.

16. Vorrichtung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Flächengebilde wasserdampfdurchlässig ist.

20 17. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Analgetikum ist.

18. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Hormon ist.

19. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Koronarmittel ist.

25 20. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Betablocker ist.

21. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das System ein Matrixsystem darstellt.

30 22. Vorrichtung gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht mehrschichtig aufgebaut ist.

23. Vorrichtung gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine die Wirkstoff- und/oder Hilfsstoffabgabe steuernde Membran enthält.

35 24. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das System ein Beutelsystem ist und den Wirkstoff im wesentlichen in einer flüssigen oder halbfesten Zubereitung enthält.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

40 1. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, bestehend aus einer Rückschicht, mindestens einer selbstklebenden Schicht und einer wieder entfernbaren Schutzschicht, wobei die selbstklebende Schicht folgende Bestandteile enthält:

a) 100 Gewichtsteile eines Polyacrylatklebers,

45 b) 0 bis 250 Gewichtsteile nicht weichmachenden Wirk- und/oder Hilfsstoff,

c) 10 bis 250 Gewichtsteile weichmachenden Wirk- und/oder Hilfsstoff, und wobei dem Polyacrylatkleber 5 bis 150 Gewichtsteile eines mit Polyacrylaten verträglichen filmbildenden Polieren auf der Basis von Polyacryl- bzw. Polymethacrylsäureestern und bevorzugt von Copolymerisaten von Methacryl-Säuremethylester und Methacrylsäurebutylester zugefügt sind, das für sich alleine nichtklebend ist, aber über sehr gut filmbildende Eigenschaften verfügt, und mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 200.000 einen positiven Einfluß auf die Kohäsion der Matrix hat, diese außerordentlich aufnahmefähig für weichmachende Inhaltsstoffe macht und geringe Wechselwirkung mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen hat, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzungung der selbstklebenden Schicht bzw. Schichten zusätzlich ein klebrigmachendes Harz, bevorzugt Phthalsäureester von Hydroabietylalkohol, Glycerinester von hydriertem Kolophonium oder niedrigmolekulare Polyacrylate zugesetzt wird, und daß zumindest als einer bzw. als der in der selbstklebenden Schicht enthaltenen Hilfsstoff(e) ein Penetrationsbeschleuniger zugesetzt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Nitroglycerin zugesetzt wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Calciumantagonist, bevorzugt Verapamil, zugesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Antiphlogistikum und/oder Antirheumatikum zugesetzt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Salicylsäurederivat zugesetzt wird.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als das Salicylsäurederivat Ethylenglycolmonosalicylat zugesetzt wird.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Etofenamat zugesetzt wird.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Indomethacin zugesetzt wird.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Ibuprofen zugesetzt wird.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Piroxicam zugesetzt wird.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der selbstklebenden Schicht ein lokal die Durchblutung fördernder und/oder ein Wärmegefühl hervorrufender Hilfs- oder Wirkstoff zugesetzt wird.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfs- bzw. Wirkstoff Pellargonsäurevanillylamid zugesetzt wird.
13. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfs- bzw. Wirkstoff Nicotinsäurebenylester zugesetzt wird.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Rückschicht ein textiles Flächengebilde eingesetzt wird.
15. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Flächengebilde wasserabweisend ausgerüstet wird.
16. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein wasserdampfdurchlässiges Flächengebilde eingesetzt wird.
17. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Analgetikum eingesetzt wird.
18. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Hormon eingesetzt wird.
19. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Koronarmittel eingesetzt wird.
20. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Betablocker eingesetzt wird.
21. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das System als Matrixsystem ausgebildet wird.
22. Verfahren gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht mehrschichtig aufgebaut wird.
23. Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß in der Vorrichtung eine die Wirkstoff- und/oder Hilfsstoffabgabe steuernde Membran ausgebildet wird.
24. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das System als Beutelsystem ausgebildet wird und den Wirkstoff im wesentlichen in einer flüssigen oder halbfesten Zubereitung enthält.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

5 1. Device for the topical and systemic administration of active substances to or through the skin, consisting of a backing layer, at least one self-adhesive layer, and a removable protective layer, whereby said self-adhesive layer contains the following components:

- (a) 100 parts by weight of a polyacrylate adhesive,
- 10 (b) 0 to 250 parts by weight of a non-softening active substance and/or adjuvant,
- (c) 10 to 250 parts by weight of a softening active substance and/or adjuvant, and whereby
- 15 5 to 150 parts by weight of a film-forming, polyacrylate-compatible polymer on the basis of polyacrylic acid esters or polymethacrylic acid esters and preferably of copolymers of methacrylic acid methyl ester and methacrylic acid butyl ester are added to the polyacrylate adhesive, said polymer on its own being non-adhesive but having very good film-forming properties and, having a mean molecular weight of approximately 200,000, positively affecting the cohesion of the matrix; providing the latter with an extraordinary absorption capacity for softening ingredients, and showing little interaction with active substances and/or adjuvants, characterised in that the self-adhesive layer(s) additionally comprise(s) a tackifying resin, preferably phthalic esters of hydroabetyl alcohol, glycerol esters of hydrogenated colophony, or low-molecular polyacrylates, and that at least one of the adjuvants contained in the adhesive layer is a penetration enhancer.
- 20

2. The device according to claim 1 wherein the active substance is nitroglycerin.

3. The device according to claim 1 wherein the active substance is a calcium antagonist, preferably verapamil.

25 4. The device according to claim 1 wherein the active substance is an antiphlogistic and/or an antirheumatic.

5. The device according to claim 1 wherein the active substance is a derivative of salicylic acid.

30 6. The device according to claim 5 wherein the salicylic acid derivative is ethylene glycol monosalicylate.

7. The device according to claim 1 wherein the active substance is etofenamate.

8. The device according to claim 1 wherein the active substance is indometacin.

35 9. The device according to claim 1 wherein the active substance is ibuprofen.

10. The device according to claim 1 wherein the active substance is piroxicam.

40 11. The device according to any one of claims 1 to 10 wherein the self-adhesive layer comprises an adjuvant or active substance which locally stimulates the blood flow and/or creates a feeling of warmth.

12. The device according to claim 11 wherein said adjuvant or active substance is pelargonic acid vanillylamine.

45 13. The device according to claim 11 wherein said adjuvant or active substance is benzyl nicotinate.

14. The device according to claims 1 to 13 wherein the backing layer consists of a textile fabric.

50 15. The device according to claim 14 wherein the textile fabric is rendered water-repellent.

16. The device according to claim 14 wherein the textile fabric is permeable to water vapor.

55 17. The device according to claim 1 wherein the active substance is an analgesic.

18. The device according to claim 1 wherein the active substance is a hormone.

59 19. The device according to claim 1 wherein the active substance is a coronary stimulant.

20. The device according to claim 1 wherein the active substance is a beta-blocker.
21. The device according to claims 1 to 20 wherein the system is a matrix system.
- 5 22. The device according to claim 21 wherein the matrix layer has a multi-layer structure.
23. The device according to claim 22 comprising a membrane controlling the release of active substances and/or adjuvants.
- 10 24. The device according to claims 1 to 20 wherein the system is a bag-type system comprising the active substance in a substantially liquid or semisolid preparation.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

- 15 1. Process for producing a device for the topical and systemic administration of active substances to or through the skin, consisting of a backing layer, at least one self-adhesive layer, and a removable protective layer, whereby said self-adhesive layer contains the following components:

 - (a) 100 parts by weight of a polyacrylate adhesive,
 - (b) 0 to 250 parts by weight of a non-softening active substance and/or adjuvant,
 - (c) 10 to 250 parts by weight of a softening active substance and/or adjuvant, and whereby
 - 20 5 to 150 parts by weight of a film-forming, polyacrylate-compatible polymer on the basis of polyacrylic acid esters or polymethacrylic acid esters and preferably of copolymerisates of methacrylic acid methyl ester and methacrylic acid butyl ester are added to the polyacrylate adhesive, said polymer on its own being non-adhesive but having very good film-forming properties and, having a mean molecular weight of approximately 200,000, positively affecting the cohesion of the matrix, providing the latter with an extraordinary absorption capacity for softening ingredients, and showing little interaction with active substances and/or adjuvants, characterised in that for producing the self-adhesive layer(s) a tackifying resin, preferably phthalic esters of hydroabietyl alcohol, glycerol esters of hydrogenated colophony, or low-molecular polyacrylates is additionally added, and that as at least one of the adjuvants contained in the adhesive layer a penetration enhancer is added.
 - 25 2. The process according to claim 1 wherein nitroglycerin is added as active substance.
 - 30 3. The process according to claim 1 wherein a calcium antagonist, preferably verapamil, is added as active substance.
 - 4. The process according to claim 1 wherein an antiphlogistic and/or an antirheumatic is added as active substance.
 - 35 5. The process according to claim 1 wherein a derivative of salicylic acid is added as active substance.
 - 6. The process according to claim 5 wherein ethylene glycol monosalicylate is added as the salicylic acid derivative.
 - 40 7. The process according to claim 1 wherein etofenamate is added as active substance.
 - 8. The process according to claim 1 wherein indomethacin is added as active substance.
 - 45 9. The process according to claim 1 wherein ibuprofen is added as active substance.
 - 10. The process according to claim 1 wherein piroxicam is added as active substance.
 - 50 11. The process according to any one of claims 1 to 10 wherein an adjuvant or active substance which locally stimulates the blood flow and/or creates a feeling of warmth is added to the self-adhesive layer.
 - 55 12. The process according to claim 11 wherein pelargonic acid vanillylamide is added as the adjuvant or active substance.
 - 13. The process according to claim 11 wherein benzyl nicotinate is added as adjuvant or active substance.

14. The process according to claims 1 to 13 wherein a textile fabric is used as backing layer.
15. The process according to claim 14 wherein the textile fabric is rendered water-repellent.
- 5 16. The process according to claim 14 wherein a water vapour-permeable textile fabric is used.
17. The process according to claim 1 wherein an analgesic is used as active substance.
18. The process according to claim 1 wherein a hormone is used as active substance.
- 10 19. The process according to claim 1 wherein a coronary stimulant is used as active substance.
20. The process according to claim 1 wherein a beta-blocker is used as active substance.
- 15 21. The process according to claims 1 to 20 wherein the system is formed as a matrix system.
22. The process according to claim 21 wherein the matrix layer is provided with a multi-layer structure.
- 20 23. The process according to claim 22 wherein a membrane controlling the release of active substances and/or adju-
vants is formed in the device.
24. The process according to claims 1 to 20 wherein the system is formed as a bag-type system comprising the active substance in a substantially liquid or semisolid preparation.

25 Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Dispositif pour l'administration topique et systémique de principes actifs à la peau, respectivement par la peau, constitué d'une couche dorsale, d'au moins une couche auto-adhesive et d'une couche de protection détachable, dans lequel la couche auto-adhesive contient les constituants suivants :
 - a) 100 parts en poids d'une colle de polyacrylate,
 - b) 0 à 250 parts en poids de principe actif et/ou d'adjvant non-ramollissant,
 - 35 c) 10 à 250 parts en poids de principe actif et/ou d'adjvant ramollissant, et dans lequel on ajoute à la colle de polyacrylate 5 à 150 parts en poids d'un polymère compatible avec les polyacrylates et formant un film, à base d'esters d'acide polyacrylique, respectivement polyméthacrylique, et de préférence à base de copolymères d'ester méthylique de l'acide méthacrylique et d'ester butylique de l'acide méthacrylique, polymère qui à lui tout seul n'est pas adhésif, mais qui présente de très bonnes caractéristiques de formation d'un film, et qui, avec une masse moléculaire moyenne d'environ 200.000, a un effet positif sur la cohésion de la matrice, qui rend celle-ci extrêmement absorbante pour des constituants ramollissants et qui présente une faible interaction avec les principes actifs et/ou les adjavants, caractérisé en ce que la, respectivement les couche(s) auto-adhesive(s) contien(n)t en outre une résine qui rend adhésif, de préférence l'ester de l'acide phthalique de l'alcool hydroabétylique, l'ester de glycérine de colophane hydrogéné ou des polyacrylates inférieurs, et en ce qu'au moins un des adjavants, respectivement l'adjvant contenu(s) dans la couche auto-adhesive est un agent d'accélération de la pénétration.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est de la nitroglycérine.
- 50 3. Dispositif selon la revendication 1 caractérisé en ce que le principe actif est un antagoniste du calcium, de préférence le vérapamil.
4. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est un agent antiphlogistique et/ou un agent antirhumatique.
- 55 5. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est un dérivé de l'acide salicylique.
6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que le dérivé d'acide salicylique est le monosalicylate d'éthy-

lèneglycol.

7. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est l'étofénamate.
- 5 8. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est l'indométacine.
9. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est l'ibuprofène.
- 10 10. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est le piroxicam.
- 11 11. Dispositif selon une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la couche auto-adhésive est un adjuvant ou un principe actif favorisant localement la circulation sanguine et/ou provoquant une sensation de chaleur.
- 12 15. Dispositif selon la revendication 11 caractérisé en ce que cet adjuvant, respectivement ce principe actif, est l'amide vanillique de l'acide pélargonique.
- 13 20. Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce que cet adjuvant, respectivement ce principe actif, est l'ester benzylque de l'acide nicotinique.
- 14 25. Dispositif selon la revendication 1 à 13, caractérisé en ce que la couche dorsale est constituée d'une structure plane texte.
- 15 30. Dispositif selon la revendication 14, caractérisé en ce que la structure plane est réalisée sous forme hydrofuge.
- 16 35. Dispositif selon la revendication 14, caractérisé en ce que la structure plane est perméable à la vapeur d'eau.
- 17 40. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est un agent analgésique.
- 18 45. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est une hormone.
- 19 50. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est un agent coronaire.
- 20 55. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le principe actif est un bêta-bloquant.
- 21 60. Dispositif selon la revendication 1 à 20, caractérisé en ce que le système est un système matriciel.
- 22 65. Dispositif selon la revendication 21, caractérisé en ce que la couche de matrice présente une structure multicouche.
- 23 70. Dispositif selon la revendication 22, caractérisé en ce qu'il contient une membrane contrôlant la libération de principe actif et/ou d'adjuvant.
- 24 75. Dispositif selon la revendication 1 à 20, caractérisé en ce que le système est un système à poche et contient le principe actif essentiellement en une composition liquide ou semi-solide.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de production d'un dispositif pour l'administration topique et systémique de principes actifs à la peau, respectivement par la peau, constitué d'une couche dorsale, d'au moins une couche auto-adhésive et d'une couche de protection détachable, dans lequel la couche auto-adhésive contient les constituants suivants :
 - a) 100 parts en poids d'une colle de polyacrylate,
 - b) 0 à 250 parts en poids de principe actif et/ou d'adjuvant non-ramollissant,
 - c) 10 à 250 parts en poids de principe actif et/ou d'adjuvant ramollissant,
- 50 55. et dans lequel on ajoute à la colle de polyacrylate 5 à 150 parts en poids d'un polymère compatible avec les polyacrylates et formant un film, à base d'esters d'acide polyacrylique, respectivement polyméthacrylique, et de préférence à base de copolymères d'ester méthylique de l'acide méthacrylique et d'ester butylique de l'acide méthacrylique, polymère qui à lui tout seul n'est pas adhésif, mais qui présente de très bonnes caractéristiques.

5 téristiques de formation d'un film, et qui, avec une masse moléculaire moyenne d'environ 200.000, a un effet positif sur la cohésion de la matrice, qui rend celle-ci extrêmement absorbante pour des constituants ramollissants et qui présente une faible interaction avec les principes actifs et/ou les adjuvants, caractérisé en ce que, pour la création de la, respectivement des couche(s) auto-adhésive(s), on ajoute en outre une résine qui rend adhésif, de préférence l'ester de l'acide phthalique de l'alcool hydroabétylique, l'ester de glycérine de colophane hydrogéné ou des polyacrylates inférieurs, et, en ce qu'on ajoute à titre d'au moins un des adjuvants, respectivement à titre de l'adjuvant contenu(s) dans la, couche auto-adhésive un agent d'accélération de la pénétration.

- 10 2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, de la nitroglycérine.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, un antagoniste du calcium, de préférence le vérapamil.
- 15 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, un agent antiphlogistique et/ou un agent antirhumatique.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, un dérivé de l'acide salicylique.
- 20 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on ajoute à titre de dérivé d'acide salicylique le monosalicylate d'éthylèneglycol.
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, l'étofenamate.
- 25 8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, l'indométacine.
9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, l'ibuprofène.
- 30 10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ajoute, à titre de principe actif, le piroxicam.
11. Procédé selon une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'on ajoute à la couche auto-adhésive un adjuvant ou un principe actif favorisant localement la circulation sanguine et/ou provoquant une sensation de chaleur.
- 35 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on ajoute à titre d'adjuvant, respectivement à titre de principe actif, l'amide vanillique de l'acide pélargonique.
13. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on ajoute à titre d'adjuvant, respectivement à titre de principe actif, l'ester benzyllique de l'acide nicotinique.
- 40 14. Procédé selon la revendication 1 à 13, caractérisé en ce qu'on utilise à titre de couche dorsale une structure plane textile.
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la structure plane est réalisée sous forme hydrofuge.
- 45 16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'on utilise une structure plane perméable à la vapeur d'eau.
17. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, à titre de principe actif, un agent analgésique.
- 50 18. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, à titre de principe actif, une hormone.
19. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, à titre de principe actif, un agent coronaire.
20. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, à titre de principe actif, un bêta-bloquant.
- 55 21. Procédé selon la revendication 1 à 20, caractérisé en ce que le système est réalisé sous forme de système matriel.

22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que la couche de matrice présente une structure multicouche.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce qu'on réalise dans ce dispositif une membrane contrôlant la libération de principe actif et/ou d'adjuvant.

5 24. Procédé selon la revendication 1 à 20; caractérisé en ce que le système est réalisé sous forme d'un système à poche et contient le principe actif essentiellement en une composition liquide ou semi-solide.

10

Le présent brevet concerne un procédé pour la préparation d'un dispositif pharmaceutique à libération contrôlée, et plus particulièrement un dispositif pharmaceutique à libération contrôlée à base de principe actif et d'adjuvant.

15

Le dispositif pharmaceutique à libération contrôlée est préparé par un procédé comprenant les étapes suivantes :

20

la préparation d'une couche de matrice contenant le principe actif et l'adjuvant, et la préparation d'une couche de polymère.

25

La couche de matrice est préparée par un procédé comprenant les étapes suivantes :

30

la préparation d'un mélange de principe actif et d'adjuvant,

35

l'ajout d'un solvant dans ce mélange,

40

l'ajout d'un autre solvant dans ce mélange,

45

l'ajout d'un autre solvant dans ce mélange,

50

l'ajout d'un autre solvant dans ce mélange,

55

l'ajout d'un autre solvant dans ce mélange,

THIS PAGE BLANK (USPTO)